ВАРИАНТ НА АТАКСИЯ-ТЕЛАНГИЕКТАЗИЯ, ПРЕДСТАВЯЩА СЕ КАТО ТРЕМОР–ДИСТОНИЯ СИНДРОМ СРЕД БЪЛГАРОМОХАМЕДАНИ

Теодора Чамова[1], Тихомир Тодоров[2], Паулиус Палайма[3,4], Петя Янкова[5], Илияна Пачева[6,7,8], Иван Иванов[6,7,8], Биляна Георгиева [9], Силвия Чернинкова[1], Алексей Савов[10], Дора Златарева[11], Елисавета Наумова[5], Албена Тодорова[2,9], Албена Йорданова[3,4,12], Ивайло Търнев[1,13]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София, България
[2] Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“, София, България
[3] Група по молекулна неврогеномика, VIB Център по молекулна неврология, Антверпен, Белгия
[4] Група по молекулна неврогеномика, Катедра по биомедицински науки, Университет на Антверпен, Антверпен, Белгия
[5] Клиника по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София, България
[6] Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, България
[7] Катедра по педиатрия, Медицински университет – Пловдив, България
[8] Научноизследователски институт при Медицински университет – Пловдив, България
[9] Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София, България
[10] Национална генетична лаборатория, Катедра по акушерство и гинекология, МФ, Медицински университет – София, България
[11] Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София, България
[12] VIB Център по молекулна неврология, Университет на Антверпен, Белгия
[13] Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София, България

РЕЗЮМЕ

Атаксия-телангиектазия (А-Т) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в *ATM* гена. В зависимост от остатъчната киназна активност и типа на *ATM* мутацията, клиничният спектър варира от тежък класически фенотип до вариантна атипична форма.

Настоящото проучването включва 28 пациенти от четири големи родословия на българомохамедани със синдром на тремор и дистония. Проведено е екзомно секвениране при 7 засегнати от две неродствени родословия, последвано от Sanger секвениране на кодиращите последователности и екзон-интронните граници на *ATM* гена.

Двадесет и четири от засегнатите са хомозиготни за c.8147T>C (p.Val2716Ala) в *ATM*, докато четирима са двойни хетерозиготи. Секвенирането по Sanger разкрива като втора мутация при трима от тях splice-site варианта c.4909+1G>A, а при един пациент – синонимен патогенен вариант с ефект върху сплайсинга c.3576G>A, p.Lys1192. Възрастта на началото в представената кохорта варира между 14 дни и 40 години. Основните симптоми са дистония и тремор, по-изразени в горните крайници и шията, дистонична дизартрия и дисфагия. Клиничното протичане е много бавно прогресиращо. Образните изследвания на мозъка са нормални при повечето пациенти.

Клиничните прояви, дължащи се на мутации в ATM гена, могат да бъдат изключително разнообразни. Заболяването може да се представи като дистония, особено с ранен дебют, без изразено малкомозъчно засягане и при нормални образни изследвания. А-Т трябва да се обмисля при всички пациенти с необясними, дори леки двигателни нарушения и повишен алфа-фетопротеин.

Ключови думи: тремор-дистония, ATM-ген, български мюсюлмани, WES

VARIANT ATAXIA-TELANGIECTASIA PRESENTING AS TREMOR-DYSTONIA SYNDROME IN A BULGARIAN RELIGIOUS MINORITY

Teodora Chamova[1], Tihomir Todorov[2], Paulius Palaima[3,4], Petya Yankova[5], Iliyana Pacheva[6,7,8], Ivan Ivanov [6,7,8], Bilyana Georgieva[9], Sylvia Cherninkova[1], Alexey Savov[10], Dora Zlatareva[11], Elisaveta Naumova[4], Albena Todorova[2,9], Albena Jordanova[3,4,12], Ivailo Tournev [1,13]

[1] Department of Neurology, University Hospital “Alexandrovska”, Medical University, Sofia, Bulgaria;

[2] Genetic Medico-Diagnostic Laboratory “Genica”, Sofia, Bulgaria

[3] Molecular Neurogenomics Group, VIB Center for Molecular Neurology, VIB, Antwerp, Belgium

[4] Molecular Neurogenomics Group, Department of Biomedical Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium[5] Department of Clinical Immunology, University Hospital “Alexandrovska”, Medical University, Sofia, Bulgaria;

[6] Department of Pediatrics, University Hospital "St George"- Plovdiv, Bulgaria

[7] Department of Pediatrics, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

[8] Research Institute at Medical University of Plovdiv, Bulgaria

[9] Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University Sofia, Bulgaria

[10] National Genetic Laboratory, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical University Sofia, Bulgaria

[11] Department of Diagnostic imaging, University Hospital "Alexandrovska", Medical University, Sofia, Bulgaria;

[12] VIB Center for Molecular Neurology, VIB, University of Antwerp, Antwerpen, Belgium

[13] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT:

Ataxia-telangiectasia (A-T) is a rare autosomal recessive disorder due to mutations in the *ATM*-gene. Given the residual kinase activity and the type of ATM mutation, its clinical spectrum is varying from a severe classic phenotype to a variant atypical form.

The study included 28 patients, belonging to four big Bulgarian Muslim pedigrees with tremor and dystonia. Whole exome sequencing was performed in 7 affected from 2 unrelated pedigrees, followed by Sanger sequencing of the coding sequences and exon/intron borders of the ATM gene.

Twenty four of the affected were homozygous for c.8147T>C (p.Val2716Ala) in *ATM*, while four of the affected were compound heterozygous. The targeted Sanger sequencing along the *ATM* gene revealed as a second mutation in three of them the splice-site variant c.4909+1G>A and in one patient a synonymous pathogenic variant with splicing effect c.3576G>A, p.Lys1192. The age at onset in our group varies between 14 days and 40 years. The main symptoms are dystona and tremor, more prominent in the upper limbs and the neck, dystonic dysarthria and dysphagia. The clinical course was very slowly progressive. Brain imaging was normal in the majority of them.

Clinical features, due to mutations in *ATM* gene can be very broad. The disease may appear as dystonia, especially of early onset, without frank cerebellar involvement and also normal cerebral imaging. A-T should be considered in all patients with unexplained, even mild movement disorders and elevated alpha fetoprotein.

Keywords: tremor-dystonia, ATM-gene, Bulgarian muslims, WES

ВЪВЕДЕНИЕ

Атаксия-телангиектазията (A-T) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, причинено от мутации в *ATM* гена, локализиран върху хромозома 11q22.3 (MIM 208900) [3]. Известно е, че този ген съдържа 66 екзона и кодира протеинкиназа от семейството на PI3K с дължина 3050 аминокиселини. Към момента са идентифицирани над 1400 мутации в този ген [18]. Протеинът ATM (ataxia telangiectasia–mutated) е серин-треонин протеин киназа, която фосфорилира повече от 700 субстрата и играе ключова роля в клетъчния отговор към увреждания на двойноверижната ДНК [8].

В зависимост от остатъчната киназна активност и естеството на мутацията в *ATM*, клиничната изява на A-T може да варира значително – от класическа форма, характеризираща се с тежка, ранно започваща и бързо прогресираща невродегенерация, до атипичен вариант с по-леки неврологични симптоми и намален риск от системни усложнения. Пациентите с класическа атаксия-телангиектазия проявяват тежък фенотип поради липса на ATM киназна активност [21], обикновено вследствие на мутации, водещи до синтез на протеин без киназна активност.

Засегнатите индивиди имат тежко мултисистемно засягане, включващо церебеларна атаксия, тремор, дистония, окуломоторна аспраксия, полиневропатия, имунологични дефекти, респираторни проблеми, окулокутанни телангиектазии и повишен риск от злокачествени заболявания [17; 20; 22]. Повечето пациенти с класическа A-T губят способността си за самостоятелна походка в юношеска възраст, а леталният изход настъпва преди 30-годишна възраст вследствие на малигнен процес или дихателна недостатъчност.

Терминът „вариант A-T" се използва за пациенти с полек фенотип, свързан с missense или splice site мутации, които водят до синтез на ATM протеин с частично запазена киназна активност [12]. При тези пациенти заболяването започва по-късно и протича по-леко, с доминиращи тремор, дистония и атаксия. Въпреки че респираторните заболявания и имунният дефицит са по-слабо изразени, рискът от злокачествени заболявания остава висок [20; 21].

В настоящото изследване представяме клиничните характеристики на кохорта от 28 пациенти с вариант на атаксия-телангиектазия, причинена от missense мутацията c.8147T>C, p.Val2716Ala и splice site мутациите c.4909+1G>A и c.3576G>A, p.Lys1192, принадлежащи към религиозно малцинство от българомохамедани от Югозападна България.

Материали и методи

Проучването включва 28 пациенти (12 мъже и 16 жени) от четири несвързани родословия, принадлежащи към религиозно малцинство от българомохамедани. Всички засегнати лица са изследвани неврологично, вкл. със скалите **SARA** (Scale for Assessment and Rating of Ataxia) и **UDRS** (Unified Dystonia Rating Scale) [3; 15;]. Въз основа на преобладаващите неврологични симптоми пациентите са разделени в три групи:

- **Група 1:** Церебеларна атаксия с минимално или липсващо екстрапирамидно засягане
- **Група 2:** Церебеларна атаксия в комбинация с екстрапирамидни прояви
- **Група 3:** Екстрапирамидни симптоми без значима атаксия [16]

Подробно е документирана медицинската анамнеза на всеки пациент, включително наличие на захарен диабет и злокачествени заболявания. Ръстът и теглото бяха сравнени с референтните стойности за българската популация.

При всички пациенти е извършена неврофталмологична оценка за наличие на конюнктивални телангиектазии и нарушения в очните движения. При 17 от тях са проведени електроневрографски (ЕНГ) изследвания.

Магнитнорезонансна томография (МРТ) на главния мозък (3 Tesla, Siemens Verio) е извършена при 14 пациенти, а компютър томография (КТ) – при 3. Алфа-фетопротеин (AFP) в серума е изследван при 14 засегнати.

Имунологична оценка

При всички пациенти беше снета анамнеза за инфекции. Подробно имунологично изследване е проведено при четирима, включително имунофенотипиране на лимфоцити (Т, В и NK клетки), функционална оценка на Т-клетките след стимулация, определяне на имуноглобулини, комплемент, антинуклеарни антитела (ANA) и поствaксинален имунен отговор. Анализите бяха извършени чрез проточна цитометрия [11].

Цялостно екзомно секвениране и картографиране на хомозиготност

Цялостно екзомно секвениране (WES) е проведено при засегнати индивиди от две семейства. Анализите са извършени с помощта на GenomeComb pipeline [13], GATK и HOMWES [5]. Филтрирането на вариантите е базирано на рецесивен модел на унаследяване и честота под 5% в gnomAD [6].

Сегрегационен анализ и скрининг на носители

Вариантите бяха потвърдени чрез Sanger секвениране. При хетерозиготни носители на c.8147T>C е извършен допълнителен целеви анализ на *ATM* гена, при който бяха идентифицирани още две патогенни сплайсинг мутации.

Скрининг в градовете Доспат и Сърница

Поради принадлежността на пациентите към специфично религиозно малцинство, е извършен неонатален скрининг за мутацията c.8147T>C върху 200 проби от сухи кръвни петна. Анализът е осъществен чрез PCR и Sanger секвениране [19].

Експресия на ATM протеин

Протеинови екстракти от лимфобластоидни клетки бяха анализирани чрез SDS-PAGE и Western blot с антитела срещу ATM и актин [1].

Резултати

Проучването включва 28 индивида (12 мъже и 16 жени) от четири несвързани родословия (Фигура 1), принадлежащи към религиозно малцинство от българомохамедани, живеещи в района на градовете Доспат и Сърница в Родопите. Средната възраст на начало е 8,3 ± 9,3 години, като варира от 14 дни до 40 години.

Средната възраст при поставяне на диагнозата беше 44,75 ± 18,03 г., с диапазон от 8 до 69 г. Диагностичното забавяне варира между 5 и 58 г. след появата на първоначалните симптоми. В изследваната кохорта не се установи изоставане в растежа.

Основните клинични прояви, налични при всички засегнати лица, включват дистония, тремор в покой и постурален тремор, засягащи предимно главата и горните крайници. В по-напредналите стадии се наблюдават дистонична дизартрия и дисфагия. Хорея се установи при 10 от 28 пациенти, а миоклонус – при 5 от 28. Двигателните нарушения прогресират бавно във времето. Лека статична и локомоторна атаксия са налице само при 5 от 28 пациенти. Всички засегнати лица бяха амбулаторни към момента на последната оценка. При 4 от 28 пациенти бяха установени разширени конюнктивални съдове (Фигура 2).

Аксонна полиневропатия със снижени СМАП и СНАП на перонеалния и суралния нерви беше установена при малка част от пациентите (4 от 17).

Всички пациенти бяха класифицирани в Група 3: екстрапирамидни симптоми без значима атаксия и/или периферна невропатия.

МРТ на главния мозъка разкри церебеларна атрофия само при 1 от 17 изследвани пациенти (№28), който е двоен хетерозигот за p.Val2716Ala и p.Lys1192 в *ATM*. Не са налице данни за засягане на базалните ганглии.

Алфа-фетопротеинът е значително повишен при всички 14 изследвани лица — повече от четири пъти над горната референтна граница. Нито един от пациентите нямаше анамнеза за злокачествено заболяване.

Нито един от болните не съобщи за тежки инфекции в детска възраст. Въпреки че при трима пациенти Т-клетките бяха значително намалени спрямо стандартните стойности, съотношението на Т-клетъчните субпопулации беше нормално. Само един пациент (№28) показа силно редуцирани стойности на CD8+ Т-лимфоцити. При всичките четирима пациенти беше установена В-клетъчна лимфопения, намален брой регулаторни Т-клетки и повишени нива на Th17 клетки. Имунологичните изследвания показаха нормална експресия на CD69+ общи Т-лимфоцити след стимулация с PHA и anti-CD3/CD28 dynabeads, както и нормални стойности на имуноглобулините и комплемента. Поствaксиналният имунен отговор срещу тетаничен и дифтериен анатоксин беше непротективен, а титърът на антинуклеарните антитела (ANA) варираще между 1:320 и 1:640.

Първоначалното цялостно екзомно секвениране, последвано от картографиране на хомозиготност, беше извършено при седем пациенти и наличните им родители от три мултигенерационни семейства. Анализът с HOMWES идентифицира шест региона на хомозиготност, споделени между всички засегнати индивиди, като най-големият (9,2 Mb) беше разположен на хромозома 11 (chr11:102098354–111325051). Филтрирането и приоритизацията на вариантите в тези региони разкриха хомозиготен миссенс вариант NM_000051.4(ATM):c.8147T>C (p.Val2716Ala) в екзон 57 на гена ATM. Вариантът беше потвърден чрез Sanger секвениране, а сегрегационният анализ при наличните родственици показа съвместно унаследяване със заболяването. Имуноблотинг анализ на тотални протеинови лизати от лимфобластоидни клетки на пациент 5 показа, че ATM протеинът се експресира на нива, сравними с тези при контролни индивиди, съответстващи по пол и възраст (Фигура 3).

Двадесет и четири от засегнатите лица бяха хомозиготни за c.8147T>C (p.Val2716Ala) в гена ATM, докато четирима бяха двойни хетерозиготи. Целевото Sanger секвениране на *ATM* гена разкри като втора мутация при трима пациенти сплайсинг варианта c.4909+1G>A, а при един пациент — синонимен патогенен вариант със сплайсинг ефект c.3576G>A, p.Lys1192.

Поради наличие на случаи в две последователни поколения (Фигура 1) без анамнеза за ендогамия беше изследвана хипотезата за висока честота на носителство на c.8147T>C (p.Val2716Ala) в *ATM*. Общо 200 новородени от Доспат и Сърница бяха изследвани за целевата мутация. Резултатите показаха трима хетерозиготни носители, което съответства на честота на носителство от приблизително 1,5% (3/200). Честотата на мутантния алел, изчислена на база 400 анализирани алела, беше 0,75% (3/400).

Обсъждане

Представяме голяма кохорта пациенти с по-лек клиничен фенотип, известен като вариант на А-Т, принадлежащи към религиозно малцинство от българомохамедани. Всички включени в проучването лица имат неврологично засягане, докато системните прояви са леки или липсващи,

което е в съответствие с предишни публикации [8; 14; 16].

Въпреки генетичната хомогенност в нашата кохорта, възрастта на началото варира значително — от 14 дни до 40 години, подобно на наблюденията при канадските менонити [14]. В съответствие с други проучвания, треморът и дистонията, особено с лицево, цервикално и брахиално разпределение, са неизменно налични при всички пациенти от българската кохорта [14; 16], следвани от хорея и миоклонус, наблюдавани при по-малко от 50% от засегнатите. Тези симптоми могат да се проявят без изразена атаксия и да бъдат погрешно диагностицирани при възрастни като първична дистония или есенциален тремор [14; 16]. Лека атаксия е налице само при 5 от 28 пациенти и не прогресира значимо във времето в сравнение с останалите двигателни нарушения [8].

При образните изследвания на пациенти с вариант на A-T малкият мозък се представя с нормална структура [9], както и в нашата група, при която само един пациент имаше церебеларна атрофия на ЯМР.

В някои проучвания се установява, че индивиди с missense мутации, водещи до продукция на мутантен ATM протеин със запазена киназна активност, имат приблизително пет пъти по-висок риск от злокачествени заболявания в сравнение с други генетични групи, вероятно поради механизъм на „придобита функция“ [14; 16]. За разлика от това, в нашата кохорта до момента не са регистрирани малигнени заболявания, но пациентите се проследяват стриктно.

AFP беше повишен при всички изследвани лица и може да се разглежда като полезен скринингов маркер с висока чувствителност за A-T.

Имунният е характерен за 60–80% от пациентите с класическа A-T [8], но се наблюдава рядко при вариантните форми [20]. Проведените анализи при четирима пациенти показаха промени, съпоставими с публикуваните данни [4], както и повишени ANA титри, потенциално свързани с паранеопластични механизми.

Заключения

Въпреки липсата на универсално приета дефиниция за фенотипа на варианта на A-T, нашите резултати са в съответствие с публикуваните данни и заболяването се характеризира основно с тремор и дистония, с или без изразена атаксия. Ранната диагноза чрез неонатален скрининг и таргетирано генетично изследване в рискови популации в България е от ключово значение — както поради повишения онкологичен риск, така и за осигуряване на адекватно генетично консултиране, откриване на носители и възможности за пренатална диагностика.

Проучването е финансирано от Национален план за възстановяване и устойчивост на Република България, проект № BG-RRP-2.004-0004-C01.

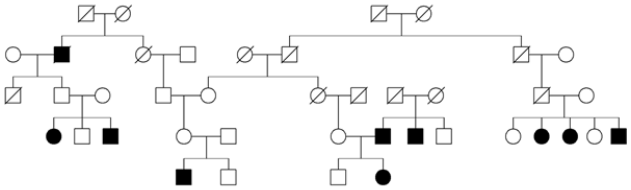
ЛИТЕРАТУРА:

1. Amor-Barris, S., Høyer, H., Brauteset, L.V., et al. HINT1 neuropathy in Norway: clinical, genetic and functional profiling. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021, 16, 1, 116.
2. Comella, C.L., Leurgans, S., Wuu, J., et al. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Movement Disorders*, 2003, 18, 3, 303–312.
3. Gatti, R.A., Berkel, I., Boder, E., et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22–23. *Nature*, 1988, 336, 577–580.
4. Graafen, L., Heinze, A., Albinger, N., et al. Immune profiling and functional analysis of NK and T cells in ataxia telangiectasia. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15, 1377955.
5. Kancheva, D., Atkinson, D., De Rijk, P., et al. Novel mutations in genes causing hereditary spastic paraplegia and Charcot–Marie–Tooth neuropathy identified by an optimized protocol for homozygosity mapping based on whole-exome sequencing. *Genetics in Medicine*, 2016, 18, 6, 600–607.
6. Karczewski, K.J., Francioli, L.C., Tiao, G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*, 2020, 581, 7809, 434–443.
7. Li, H., Durbin, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*, 2009, 25, 14, 1754–1760.
8. McKinnon, P.J. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annual Review of Pathology*, 2012, 7, 303–321.
9. Micol, R., Ben Slama, L., Suarez, F., et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 128, 2, 382–389.e1.
10. Moeini Shad, T., Yazdani, R., Amirifar, P., et al. Atypical ataxia presentation in variant ataxia telangiectasia: Iranian case-series and review of the literature. *Frontiers in Immunology*, 2022, 12, 779502.
11. Naumova, E., Lesichkova, S., Milenova, V., et al. Primary immunodeficiencies in Bulgaria – achievements and challenges of the PID National Expert Center. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13, 922752.
12. Pearson, T.S. More than ataxia: hyperkinetic movement disorders in childhood autosomal recessive ataxia syndromes. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2016, 6, 368.
13. Reumers, J., De Rijk, P., Zhao, H., et al. Optimized filtering reduces the error rate in detecting genomic variants by short-read sequencing. *Nature Biotechnology*, 2011, 30, 1, 61–68.
14. Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Stoessl, A.J., et al. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. *Neurology*, 2012, 78, 9, 649–657.
15. Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S.T., Baliko, L., et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 2006, 66, 11, 1717–1720.
16. Schon, K., van Os, N.J.H., Oscroft, N., et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Annals of Neurology*, 2019, 85, 2, 170–180.
17. Sedgwick, R.P., Boder, E. Ataxia telangiectasia. *Handbook of Clinical Neurology*, 1991, 60, 347–393.
18. Shao, L., Wang, H., Xu, J., et al. Ataxia-telangiectasia in China: a case report of a novel ATM variant and literature review. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14, 1228810.
19. Todorova, A., Ashikov, A., Beltcheva, O., et al. C283Y mutation and other C-terminal nucleotide changes in the γ-sarcoglycan gene in the Bulgarian Gypsy population. *Human Mutation*, 1999, 14, 40–44.
20. Verhagen, M.M., Abdo, W.F., Willemsen, M.A., et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology*, 2009, 73, 430–437.
21. Verhagen, M.M., Last, J.I., Hogervorst, F.B., et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. *Human Mutation*, 2012, 33, 561–571.
22. Woods, C.G., Taylor, A.M. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Quarterly Journal of Medicine*, 1992, 82, 169–179.

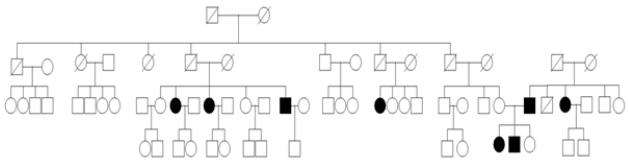
Адрес за кореспонденция:

Проф. Теодора Чамова, Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, бул. Георги Софийски 1
e-mail: teodoratch@abv.bg

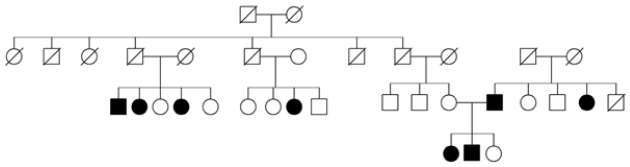
Фигури:



Фигура 1А. Родословие с псевдодоминантен тип на унаследяване на вариант на A-T

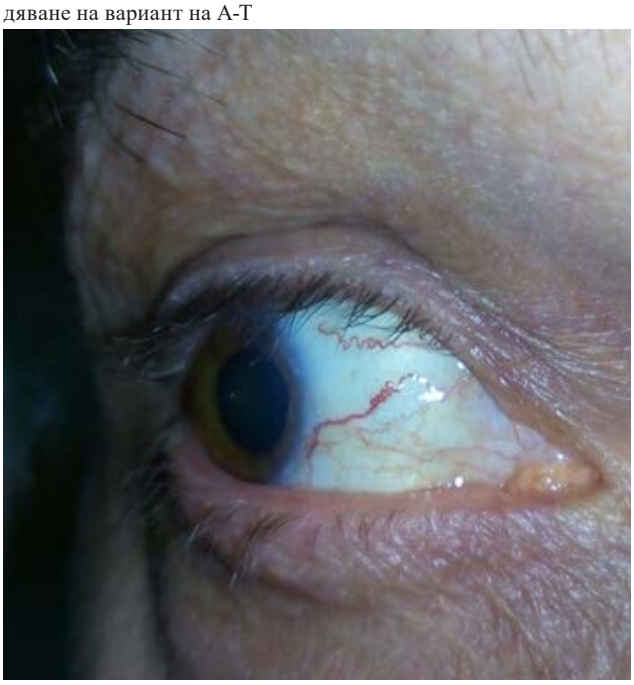


Фигура 1Б. Родословие с псевдодоминантен тип на унаследяване на вариант на A-T

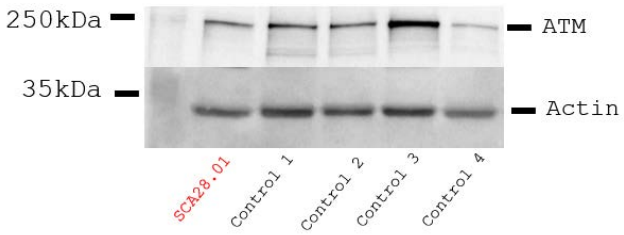


Фигура

Фигур 1В. Родословие с псевдодоминантен тип на унаследяване на вариант на A-T



Фигура 2. Конюнктивални телангиектазии при пациент с вариатн на A-T



Фигура 3. Имуноблот при пациент 11 и четирима мъжки контролни индивида на същата възраст. Не е установено намаление на нивата на ATM при пациента в сравнение с контролите. За нормализиране на интензитета на лентите се използва експресия на актин.

АСОЦИАЦИИ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ И ПСИХИЧНО БЛАГОПОЛУЧИЕ НА ЛИЦА С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ С ВЪЗПРИЕТИ ЕКОЛОГИЧНИ СТРЕСОРИ И КОНТАКТ С ПРИРОДАТА

Б. Атанасова[1,4], А. М. Джамбов[2], М. Токмакова[3], Р. Читак[3], П. Атанасова[1,4]

[1]Катедра по Неврология, Медицински Факултет, Медицински университет-Пловдив, България

[2] Направление „Околна среда и здраве“, Научноизследователски институт на Медицински университет-Пловдив, България

[3]Катедра по Кардиология, Медицински Факултет, Медицински университет-Пловдив, България

[4] Направление „Медицинска речева и езикова патология“, Научноизследователски институт на Медицински университет-Пловдив, Пловдив, България

РЕЗЮМЕ

Напоследък нарастват доказателствата за връзката между факторите на жизнената среда и неврокогнитивното здраве, но за тях все още се знае относително малко. **Цел:** Настоящото проучване целеше да изследва асоциа-